

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Hepatyrix®  
Kombinierter Hepatitis-A- (inaktiviert, adsorbiert) und Typhus-Vi-Polysaccharid-Impfstoff Suspension zur Injektion

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Impfdosis (1 ml) enthält:  
**Arzneilich wirksame Bestandteile**  
Inaktiviertes Hepatitis-A-Virus (HM175 Stamm)\* 1440 ELISA Einheiten  
Vi-Polysaccharid von *Salmonella typhi* (Ty2 Stamm) 25 Mikrogramm  
\* gezüchtet in Kulturen humaner, diploider Zellen (MRC 5)

Weitere Bestandteile siehe 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Suspension zur Injektion  
Leicht milchig-weiße Suspension

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Aktive Immunisierung gegen Hepatitis-A-Virus-Infektionen und Typhus bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren.

Hepatyrix sollte entsprechend der offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

**Dosierungshinweise**

Grundimmunisierung

Eine einzelne Impfdosis von 1,0 ml wird sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche ab 15 Jahren empfohlen.

Der Impfstoff sollte mindestens 2 Wochen vor dem Typhus- und Hepatitis-A-Expositionsrisiko verabreicht werden (Angaben zur Immunogenität siehe auch Abschnitt 5.1).

Booster-Impfung

Um einen Langzeitschutz gegen Infektionen mit dem Hepatitis-A-Virus zu erreichen, wird eine Boosterdosis mit einem inaktivierten Hepatitis-A-Impfstoff zwischen dem 6. und 12. Monat nach einer Einzeldosis Hepatyrix empfohlen.

Genauso kann bei Personen, die zusätzlich einen Schutz gegen Typhus benötigen, eine 1,0 ml Einzeldosis Hepatyrix als Booster-Impfung 6 bis 12 Monate nach der Grundimmunisierung mit einem inaktivierten Hepatitis-A-Impfstoff gegeben werden.

Personen, die weiterhin dem Risiko von Typhus ausgesetzt sind, sollten alle 3 Jahre mit einer Einzeldosis eines Vi-Polysaccharid-Impfstoffes nachgeimpft werden. Sollte zu dieser Zeit ebenfalls ein Booster des Hepatitis-A-Impfstoffes angebracht sein, kann in diesem Fall auch Hepatyrix benutzt werden.

Da Hepatyrix bei Personen unter 15 Jahren nicht erprobt wurde, wird der Gebrauch in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

**Art der Anwendung**

Hepatyrix ist für die intramuskuläre Injektion in den Deltamuskel bestimmt.

Der Impfstoff sollte nicht in der Glutealregion angewendet werden.

Hepatyrix darf unter keinen Umständen intravasal injiziert werden.

Hepatyrix sollte nicht subkutan oder intradermal verabreicht werden, da es bei dieser Applikationsart zu nicht optimalen Impfergebnissen kommen kann.

In Ausnahmefällen, z. B. bei Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen, kann Hepatyrix subkutan verabreicht werden, da bei diesen Personen Blutungen nach einer intramuskulären Anwendung auftreten können. Nach der Impfung sollte für mindestens 2 Minuten starker Druck auf die Injektionsstelle ausgeübt werden (ohne Reiben).

**4.3 Gegenanzeigen**

Hepatyrix sollte nicht angewendet werden bei Personen, die nach einer früheren Impfung mit Hepatyrix oder einer Impfung mit einem der monovalenten Impfstoffe Havrix® oder Typherix® eine Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt haben.

Hepatyrix sollte nicht an Personen verimpft werden, von denen bekannt ist, dass sie allergisch auf einen der Inhaltsstoffe des Impfstoffes sind.

Hepatyrix enthält Spuren von Neomycin. Dieser Impfstoff sollte bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf Neomycin nicht angewendet werden.

Wie auch bei anderen Impfstoffen sollte die Gabe von Hepatyrix bei Personen, die an einer schweren akuten fiebrigen Erkrankung leiden, verschoben werden. Ein banaler Infekt allerdings stellt keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Applikation**

Wie bei allen Injektionsimpfstoffen sollten für den Fall einer sehr seltenen anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes entsprechende Möglichkeiten der medizinischen Behandlung und Überwachung immer sofort möglich sein.

Bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem ist es möglich, dass adäquate Anti-HAV- und Anti-Vi-Antikörpertiter nach einer Einzeldosis Hepatyrix nicht erreicht werden, und diese Patienten daher eine zusätzliche Impfdosis benötigen. Falls möglich, sollte die Impfung immer bis zur Beendigung einer immunsuppressiven Therapie verschoben werden. Personen mit einer chronischen Immunschwäche wie einer HIV-Infektion können geimpft werden, wenn trotz zugrunde liegender Immunschwäche die Induktion einer wenn auch nur geringen Antikörperbildung möglich ist.

Es ist möglich, dass sich Personen zum Zeitpunkt der Impfung in der Inkubationszeit einer Hepatitis A befinden. Es ist nicht bekannt, ob Hepatyrix in diesen Fällen die klinische Manifestation einer Hepatitis-A-Infektion verhindern kann.

Hepatyrix verhindert keine Infektionen durch andere Hepatitis-auslösende Erreger wie Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-E-Viren oder andere Pathogene, die zur Infektion der Leber führen können.

Hepatyrix schützt nur gegen Typhuserkrankungen, die durch *Salmonella enterica Serotyp Typhi* ausgelöst werden. Ein Schutz gegen Paratyphus oder gegen die Infektion mit anderen Serotypen von *Salmonella enterica* wird nicht geboten.

Wie bei jedem Impfstoff kann es sein, dass nicht bei allen Impfungen eine schützende Immunantwort aufgebaut wird.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Arten von Wechselwirkungen**

Hepatyrix darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

Wenn Hepatyrix gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen injizierbaren Impfstoffen verabreicht wird, sollten die Impfstoffe immer an unterschiedlichen Injektionsorten appliziert werden.

Hepatyrix enthält gereinigtes, inaktiviertes Hepatitis-A-Antigen und gereinigte Vi-Kapsel-Polysaccharide. Es wird davon ausgegangen, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen inaktivierten Impfstoffen keine Interaktionen auftreten, auch wenn dies nicht spezifisch untersucht wurde.

Die gleichzeitige Verabreichung von Gelbfieberimpfstoff und Hepatyrix wurde nicht spezifisch untersucht. Trotzdem wird, basierend auf Daten aus der gleichzeitigen Anwendung verschiedener monovalenter Impfstoffe (gereinigter Vi-Polysaccharid-Impfstoff oder inaktivierter Hepatitis-A-Impfstoff) mit Gelbfieberimpfstoff, keine Beeinträchtigung der Immunantwort auf eines dieser Antigene erwartet.

Die Auswirkungen der gleichzeitigen Verabreichung von Immunglobulinen auf die Immunogenität von Hepatyrix wurde nicht untersucht. Daher kann eine Beeinträchtigung der Immunantwort nicht ausgeschlossen werden.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen und keine ausreichenden Reproduktionsstudien am Tier vor. Hepatyrix sollte während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingesetzt werden.

**Stillzeit**

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Hepatyrix bei Frauen, die ihre Kinder stillen, vor.

Hepatyrix soll Frauen in der Stillzeit nur gegeben werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinflussen.

## 4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien wurde nach der Verabreichung von Hepatyrix am häufigsten über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Alle lokalen und systemischen Reaktionen klangen ohne Folgen ab.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

- Sehr häufig:  $\geq 10\%$
- Häufig:  $\geq 1\%$  und  $< 10\%$
- Gelegentlich:  $\geq 0,1\%$  und  $< 1\%$
- Selten:  $\geq 0,01\%$  und  $< 0,1\%$
- Sehr selten:  $< 0,01\%$

### Applikationsstelle

Sehr häufig: Schmerz, Erythem  
Häufig: Schwellung

Systemische unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Impfung zumindest vermutet wird, sind nachfolgend aufgeführt:

### Gesamter Körper

Häufig: Unwohlsein, Kopfschmerzen, Schmerzen allgemeiner Art, Fieber

### Gastro-Intestinal-Trakt

Häufig: Übelkeit

### Haut und Hautanhangsgebilde

Häufig: Juckreiz

Während der breiten Anwendung wurde über die folgenden unerwünschten Wirkungen in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Hepatyrix-Impfung berichtet:

### Gesamter Körper

Sehr selten: allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktoide Reaktionen

### Herz-Kreislauf-System

Sehr selten: Synkope

### Haut und Hautanhangsgebilde

Sehr selten: Hautausschläge

In kontrollierten klinischen Studien mit dem monovalenten Hepatitis-A-Impfstoff von GlaxoSmithKline wurde auch von systemischen unerwünschten Ereignissen wie Erbrechen und Appetitverlust berichtet.

In der breiten Anwendung des monovalenten Hepatitis-A-Impfstoffes von GlaxoSmithKline wurde nach der Gabe des Impfstoffes sehr selten über die folgenden unerwünschten Ereignisse berichtet: Krampfanfälle, Arthralgie, Myalgie, neurologische Manifestationen, inklusive transverse Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom und neurale Amyotrophie.

## 4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombiniertes bakterieller und viraler Impfstoff  
ATC-Code: J07C (kombiniert)/P03 (Typhus)/C02 (Hepatitis A)

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Hepatyrix verleiht eine Immunität gegen Typhus- und HAV-Infektionen, indem es die Bildung von spezifischen Anti-Vi- und Anti-HAV-Antikörpern induziert.

In klinischen Studien mit 462 Personen im Alter von 15 bis 50 Jahren lagen die Seropositivitätsraten für Anti-HAV- und Anti-Vi-Antikörper 2 Wochen nach der ersten Impfung bei 89,8 % bzw. bei 97,5 %. Nach einem Monat lagen die Seropositivitätsraten für Anti-HAV und Anti-Vi bei 99,0 % bzw. bei 95,7 %.

In einer klinischen Studie, in der eine Gruppe von 99 Personen eine Boosterdosis des Hepatitis-A-Impfstoffes 12 Monate nach der ersten Dosis von Hepatyrix bekam, waren alle Personen einen Monat später seropositiv für Anti-HAV-Antikörper (d. h. Monat 13).

Als Hepatyrix einer Gruppe von 97 Personen 12 Monate nach der ersten Impfung mit dem Hepatitis-A-Impfstoff gegeben wurde, lagen die Seropositivitätsraten für Anti-Vi- und Anti-HAV-Antikörper einen Monat später bei 88,2 % bzw. 100 % (d. h. Monat 13).

In einer klinischen Langzeitstudie wurde über 36 Monate bei 118 Personen die Persistenz der Antikörper nach der Impfung mit Hepatyrix und einer 6 Monate später verabreichten Boosterdosis mit Havrix® 1440 untersucht. Nach 36 Monaten waren 53 % immer noch seropositiv in Bezug auf Anti-Vi-Antikörper und 100 % in Bezug auf Anti-HAV-Antikörper. Diese Seropositivitätsraten entsprechen denjenigen, die bei Teilnehmern anderer klinischer Prüfungen mit einem zugelassenen monovalenten Vi-Polysaccharid-Impfstoff oder mit einem zugelassenen Hepatitis-A-Impfstoff beobachtet wurden, wenn über einen entsprechend langen Zeitraum hinweg untersucht wurde.

In Bezug auf die Hepatitis-A-Komponente wird, basierend auf Daten, die nach Verabreichung der Booster-Impfung mit einem monovalenten Hepatitis-A-Impfstoff 6 bis 12 Monate nach der Erstimpfung mit dem monovalenten Hepatitis-A-Impfstoff erhoben wurden, angenommen, dass Anti-HAV-Antikörper über viele Jahre (mindestens 10 Jahre) bestehen bleiben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist bei Impfstoffen nicht erforderlich.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, basierend auf allgemeinen Sicherheitsstudien, zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Weitere Bestandteile

Natriumchlorid  
2-Phenoxyethanol (Konservierungsmittel)  
Aluminiumhydroxid (Adjuvans), Gesamt: 0,5 mg Al<sup>3+</sup>  
Wasser für Injektionszwecke

In Spuren aus dem Herstellungsprozess:

Formaldehyd  
Polysorbat 20  
Aminosäuren  
Trometamol  
Neomycin

### 6.2 Unverträglichkeiten

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung

Lagerung bei +2°C bis +8°C (im Kühlschrank).

In der Originalverpackung zum Schutz vor Licht aufbewahren.

Nicht einfrieren. Impfstoff, der gefroren war, ist zu verwerfen.

## 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ I Glas) mit einem Elastomerspritzenkolben und Butylgummistempeldichtung mit oder ohne Nadeln.

Packungsgrößen von 1 und 10 (mit Nadeln).  
Packungsgrößen von 1, 10, 20 und 50 (ohne Nadeln).

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

## 6.6 Hinweise für die Anwendung

Das normale Aussehen des Impfstoffes ist eine leicht milchig-weiße Suspension, die sich während der Lagerung absetzen kann. Vor der Anwendung des Impfstoffes muss das Behältnis gut geschüttelt werden, um die Suspension homogen zu verteilen.

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder Farbveränderungen untersucht werden. Nicht verbrauchter Impfstoff oder sämtlicher Abfall sollte entsprechend der lokalen Vorgaben sicher entsorgt werden.

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
80700 München  
Service Tel.: 0800 1 22 33 55  
Service Fax: 0800 1 22 33 66  
e-mail: produkt.info@gsk.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

PEL.H.02862.01.1

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07. 05. 2003 / 22. 06. 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2004

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

## 12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

1 x 1 ml Fertigspritze.

PAE 4417, 4621

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin